ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1974 — N° 82

UTILISATION d'une TECHNIQUE de NEUROLEPTANALGÉSIE RÉVERSIBLE CHEZ LES ÉQUIDÉS :

LE COUPLE ANTAGONISTE ÉTORPHINE-DIPRÉNORPHINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement en 1974

DEVANT

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

Yannick THOMAS

Né le 21 Juin 1947 à Laniscat (Côtes du Nord)

Jury :

Président M. MONTASTRUC, Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Assesseurs M. CAZIEUX, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

M. SAURAT, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

---

Imprimerie Christian RICAUD - Lannemezan

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1974 — N° 82

UTILISATION d'une TECHNIQUE de NEUROLEPTANALGÉSIE RÉVERSIBLE CHEZ LES ÉQUIDÉS :

LE COUPLE ANTAGONISTE ÉTORPHINE-DIPRÉNORPHINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement en 1974

DEVANT

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

Yannick THOMAS

Né le 21 Juin 1947 à Laniscat (Côtes du Nord)

Jury :

Président M. MONTASTRUC, Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Assesseurs M. CAZIEUX, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

M. SAURAT, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur . . . . . M. LAUTIÉ
Directeurs honoraires . . . . . M. PONS, M. CARRASPEN
M. FLORIO
Professeur honoraire . . . . . M. LOMBARD

PERSONNEL ENSEIGNANT

Chaire de Pharmacie et Toxicologie
Professeur titulaire . . M. GODFRAIN
Maître-Assistant agrégé Mme BURGAT-SACAZE
Pharmacie et Toxicologie

Chaire de Physique et Chimie Biologiques et Médicales
Professeur titulaire . . M. RICO
Maître-Assistant . . . . M. BRAUN
Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale

Chaire d'Anatomie des Animaux domestiques
Professeur titulaire . . M. PAVAUX
Anatomie descriptive - Extérieur
Anatomie appliquée - Tératologie

Chaire de Physiologie et Thérapeutique
Professeur titulaire . . M. RUCKEBUSCH
Maître de Conférences,
non Chef de service M. FARGEAS
Maître-Assistant . . . . M. TOUTAIN
Physiologie, Thérapeutique et Pharmacodynamie

Chaire d'Histologie - Anatomie Pathologique
Professeur titulaire . . M. VAN HAVERBEKE
Professeur sans chaire M. CABANIÉ
Maître-Assistant . . . . M. MAGNOL
Histologie, Embryologie, Anatomie pathologique

Chaire d'Hygiène et Industrie des Aliments d'origine animale
Professeur titulaire . . M. LABIE
Maître-Assistant . . . . M. EEKHOUTTE
» Mlle BRIZAY
Hygiène - Inspection, Contrôle et Technologie des denrées alimentaires d'origine animale

Chaire de Parasitologie et Maladies Parasitaires
Professeur titulaire . . M. BRIZARD
Maître de Conférences,
non Chef de service M. DORCHIES
Zoologie appliquée - Parasitologie externe - Parasitologie interne - Clinique

Chaire de Séméiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores
Professeur titulaire . . M. FLORIO
Professeur sans chaire M. LESCURE
Maître-Assistant . . . . M. GUELFI
Séméiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores - Législation Vétérinaire et Déontologie - Clinique

Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour
Professeur titulaire . . M. TOURNUT
Professeur sans chaire M. ESPINASSE
Maître-Assistant . . . . M. BÉZILLE
Séméiologie et Pathologie Médicale du Bétail et des animaux de basse-cour - Clinique - Clinique ambulatoire

Chaire de Pathologie Chirurgicale
Professeur titulaire . . M. CAZIEUX
Maître-Assistant . . . . M. DICKELÉ
» M. GENEVOIS
Propédeutique et Séméiologie Chirurgicale - Technique chirurgicale, Pathologie chirurgicale

Chaire de Pathologie de la Reproduction
Professeur titulaire . . M. BERTHELON
Professeur sans chaire M. ROYAL
Maître-Assistant . . . . M. TAINTURIER
Séméiologie et Propédeutique - Pathologie de la Reproduction - Obstétrique - Clinique

Chaire de Maladies Contagieuses - Zoonoses - Législation Sanitaire
Professeur titulaire . . M. SAURAT
Maître de Conférences,
non Chef de service M. CHANTAL
Maître-Assistant . . . . M. GANIÈRE
Maladies contagieuses - Zoonoses - Législation sanitaire

Chaire de Pathologie générale - Microbiologie Immunologie
Professeur titulaire . . M. LAUTIÉ
Maître-Assistant . . . . M. MEIGNIER
Microbiologie, Immunologie, Pathologie générale

Chaire de Zootechnie et Economie Rurale
Professeur titulaire . . M. QUEINNEC
Maître-Assistant . . . . M. DARRE
Ethnologie - Génétique appliquée - Hygiène générale - Zootechnie - Elevage - Economie générale et des Productions animales

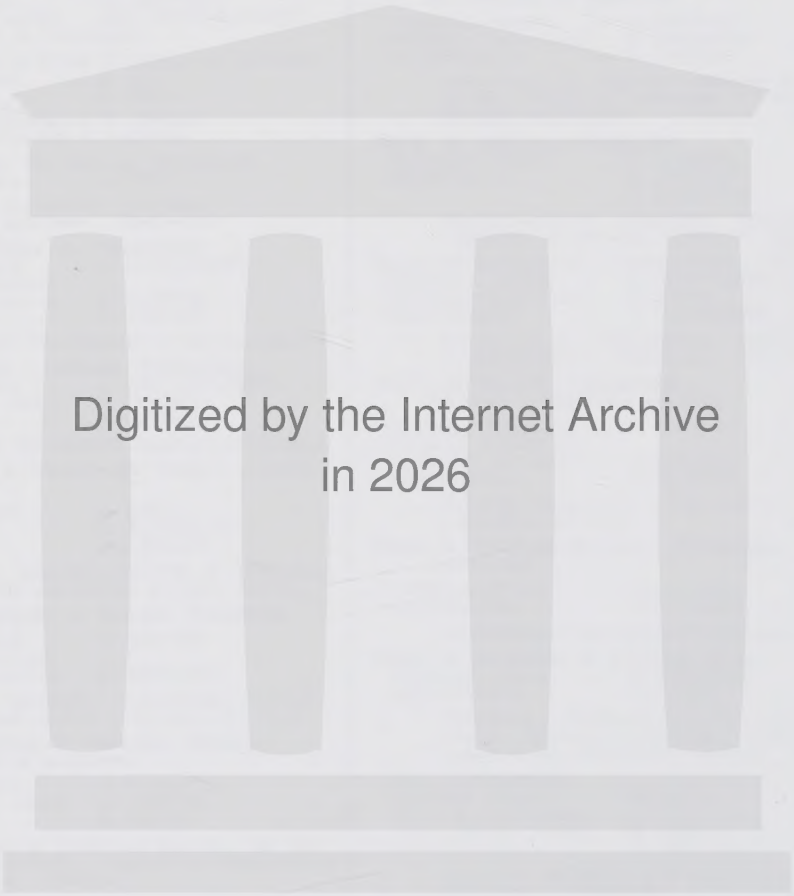
Chaire d'Alimentation
Professeur titulaire . . M. FALIU
Maître de Conférences,
non Chef de service M. GRIESS
Maître-Assistant . . . . M. PARAGON
Botanique appliquée et Bromatologie - Agronomie - Alimentation

COURS COMPLÉMENTAIRES - CHARGES D'ENSEIGNEMENTS

Antibiothérapie des Maladies Infectieuses . . . . . M. MONNIER
Aspect médical des Zoonoses . . . . . M. ARMENGAUD
Energétique . . . . . M. LABOUCHE
Initiation à l'Informatique Biomédicale . . . . . M. FERNET
Agronomie . . . . . M. COMBRET
Métabolismes . . . . . M. RAYNAUD

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats
(Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924.)

UNIV. LEIDEN BIBL.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549602_0005

YANNICK THOMAS

DOCTEUR VETERINAIRE

UTILISATION D'UNE TECHNIQUE DE NEUROLEPTANALGESIE REVERSIBLE CHEZ LES EQUIDES : LE COUPLE ANTAGONISTE ETORPHINE - DIPRENORPHINE

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MES GRANDS-MERES

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MONTASTRUC
de l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

qui nous a fait le grand honneur
de bien vouloir accepter la présidence
de notre jury de thèse.

Hommage très respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur CAZIEUX
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
qui a bien voulu accepter le sujet
de notre thèse et nous guider dans
son élaboration.

Hommage respectueux.

Monsieur le Professeur SAURAT
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
que nous remercions d'avoir bien
voulu accepter de faire partie de
notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur Vétérinaire PONTOIS
Chef du Département Vétérinaire des Laboratoires LABAZ
qu'il trouve dans ce travail qu'il nous a
permis de réaliser l'expression de nos très
sincères et très respectueux remerciements.

A Monsieur le Vétérinaire Biologiste en Chef de 2ème
Classe AUBY commandant le 54Ième Groupe Vétérinaire de TARBES
en remerciement de ses nombreux conseils
et de l'aide efficace qu'il a bien voulu
nous apporter.

A Monsieur le Docteur Vétérinaire CAMBOURS
qui, avec tant de sympathie, nous a fait apprécier
à sa juste valeur notre profession.

AVANT - PROPOS

C'est en effectuant notre Service National Actif comme Vétérinaire Biologiste Aspirant au 54I ème Groupe Vétérinaire de TARBES, que s'est offerte à nous la possibilité de réaliser sur les Equidés des expérimentation de neuroleptanalgésie réversible à l'aide de deux substances : l'Etorphine (I) et la Diprénorphine (2).

Nous tenons à remercier le Corps des Vétérinaires Biologistes des Armées pour l'aide précieuse qu'il a bien voulu nous apporter en nous permettant d'expérimenter le "Large Animal Immobilon" et le "Large Animal Revivon sur les Equidés du 54I ème Groupe Vétérinaire de TARBES.

Nous adressons également nos plus vifs remerciements aux Laboratoires LABAZ (3) qui nous ont fourni les échantillons de "Large Animal Immobilon" et de "Large Animal Revivon", et qui nous ont guidé dans la réalisation de nos expérimentations.

(I) - (2) Nom déposé par la RECKITT et COLMAN
Pharmaceutical Division
POBOX II3 HULL Angleterre

(3) Laboratoires LABAZ, I rue de la Vierge
33 - AMBARES.

INTRODUCTION

Le désir d'accroître les connaissances scientifiques concernant les animaux sauvages, celui de lutter contre l'extinction de certaines espèces, ainsi que la valeur commerciale toujours accrue de ces animaux, ont fait ressentir le besoin de posséder une technique sûre et pratique pour leur immobilisation momentanée. Cette immobilisation est définie comme un état pharmacologique particulier, induit par des substances chimiques de familles diverses, dans lequel existe une sédation et une analgésie sans narcose ni myorelaxation, et qui permet le maniement des animaux sauvages ou domestiques sans danger pour eux ni pour l'homme. Parvenir à créer chez ces animaux une neuroleptanalgésie rapide et réversible semblait une solution très séduisante pour réaliser cette immobilisation.

C'est en I962 et I963 qu'ont eu lieu les premières expérimentations d'une substance synthétisée par une firme anglaise, la RECKITT et COLMAN : l'Etorphine, ou M-99. Alors que BENTLEY, COLL, BLANE et BOURA en étudiaient la pharmacologie, PIENAAR en Afrique du Sud et HARTHOORN en Afrique de l'Est l'expérimentaient chez diverses espèces d'animaux sauvages.

Ce n'est qu'en I970 que la Diprénorphine, ou M50-50, a été utilisée comme antogoniste spécifique de l'Etorphine. Ces deux substances sont alors commercialisées par la RECKITT et COLMAN sous forme de deux associations médicamenteuses recevant respectivement le nom de "Large Animal Immobilon" pour la solution neuroleptanalgésiante à base d'Etorphine, et de "Large Animal Revivon" pour la solution antagoniste à base de Diprénorphine.

A partir de I97I, le "Large Animal Immobilon" et le "Large Animal Revivon" vont être largement expérimentés en Angleterre, notamment chez le cheval. Le couchage d'un cheval est toujours une opération délicate car bien souvent le vétérinaire ne dispose pas d'un personnel compétent et doit se contenter de gens de bonne volonté n'ayant aucune expérience en ce domaine. Aussi les accidents graves au cours de cet acte ne sont pas rares : fractures diverses pour le patient, mais aussi accidents de personnes pouvant parfois entraîner la responsabilité du praticien.
D'autre part, le recours à l'anesthésie générale, outre la toxicité des agents anesthésiques chez le cheval, nécessite l'utilisation

de box de réveil capitonnés, afin d'éviter les blessures que peut s'infliger l'animal lors des tentatives de relever fréquentes au cours de la phase de décroissance de l'anesthésie.
Aussi nous a-t-il semblé que l'Etorphine utilisée en association neuroleptanalgésique et la Dipiénorphine utilisée comme antidote spécifique agissant pratiquement "sous la seringue" pouvaient résoudre en très grande partie les difficultés rencontrées par le vétérinaire lorsque le couchage d'un cheval est nécessaire.

PLAN

PREMIERE PARTIE

Etude du couple "Immobilon - Revivon"

CHAPITRE I : L'Etorphine, ou M.99.
CHAPITRE II : La Diprénorphine, ou M.50.50.
CHAPITRE III : Elimination du M.99 et du M.50.50 chez le cheval.
CHAPITRE IV : Le "Large Animal Immobilon" et le "Large Animal Revivon".

DEUXIEME PARTIE

Expérimentations chez les Equidés

CHAPITRE I : Le protocole expérimental.
CHAPITRE II : Comptes-rendus des expérimentations.
CHAPITRE III : Tableaux récapitulatifs et discussion des résultats.
CHAPITRE IV : Les incidents d'utilisation et leur traitement.

TROISIEME PARTIE

I : Déductions générales d'utilisation.
II : Intoxication de l'homme par l'Etorphine.

CONCLUSION

PREMIERE PARTIE

ETUDE DU COUPLE

« IMMOBILON - REVIVON »

CHAPITRE I

L'ETORPHINE ou M.99

Lors de sa découverte par les chercheurs de l'équipe de BENTLEY en I963 (I), l'Etorphine reçut le nom de M.99 ; elle figure sous ce vocable dans les diverses publications faites à son sujet.

En France, l'Etorphine a reçu le nom de code M I965, mais elle porte également la dénomination chimique de I9. Propylorvinol, et celle de chlorhydrate de 6.I4 endoêthêne 7 ∝ (2 hydroxy 2 pentyl) tétrahydrooripavine.

C'est en I966 que la British Pharmacopeia lui accorda la dénomination officielle de chlorhydrate d'Etorphine.

Actuellement l'Etorphine est commercialisée en Grande-Bretagne par la firme Reckitt and Colman, en association avec un tranquillisant : le maléate d'acépromazine. Ce mélange a été baptisé : "Large Animal Immobilon".

I - PROPRIETES PHYSIQUES

L'Etorphine se présente sous l'aspect d'une poudre blanche soluble dans l'eau acidifiée jusqu'à une concentration de 5 milligrammes par millilitre. En abaissant le pH jusqu'à 4,5 par adjonction d'acide chlorhydrique, on augmente la solubilité de l'Etorphine tout en lui conservant ses propriétés.

Il est possible d'obtenir des solutions d'Etorphine plus concentrées et plus actives à l'aide du Diméthylsulfoxyde (DMSO), mais nous verrons que celles-ci sont plus dangereuses pour le manipulateur.

Une stérilisation ménagée des solutions permet une conservation plus longue, mais il s'en suit toujours une légère perte d'activité ; ainsi l'autoclavage d'une solution d'Etorphine à 25 microgrammes par millilitre produit les modifications suivantes (Harthoorn I972) :

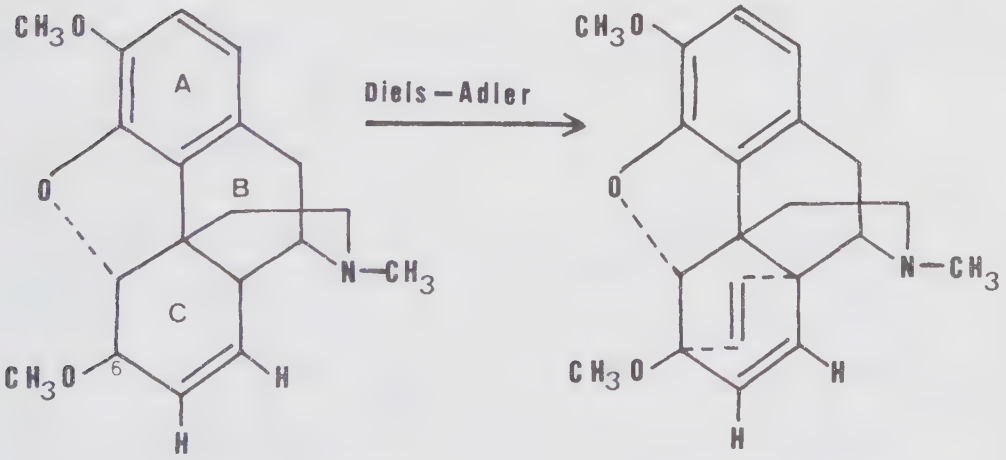
Solvant	Décomposition en pour cent		Couleur de la solution
	en 30 minutes	en 60 minutes	
Eau distilée	5	9,8	Incolore
Solution physiologique	I,5	I,8	Incolore
Solution salée tamponnée à pH = 5	IO	I4	Jaune

La décomposition de la solution entraine une perte d'activité qui lui est proportionnelle.

II - Etude chimique

La synthèse de l'Etorphine a été réalisée en 1963 par Bentley et Hardy [I] à partir de la molécule de Thébaïne. La Thébaïne est un alcaloïde présent dans l'opium (0,2 à 0,8 %) ; elle n'a aucune valeur thérapeutique connue actuellement, et son prix de revient est bas. La Thébaïne est totalement dépourvue d'activité analgésique.

L'addition d'un "diénophile" à l'intérieur du cycle C du squelette phénantrénique de la Thébaïnone par réaction de type Diels-Adler a permis d'obtenir une molécule plus rigide qui, elle, était douée d'une certaine activité analgésique :



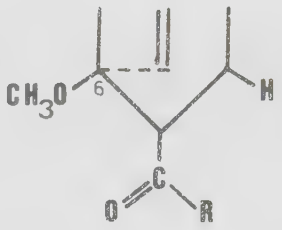
pas d'activité analgésique

activité analgésique

Une simple modification de structure de la molécule lui confère une activité analgésique.

Des recherches ultérieures ont permis d'aboutir à la synthèse de la 6-I4 endoéthénotétrahydrothébaïne (IV) dont les dérivés à fonction :

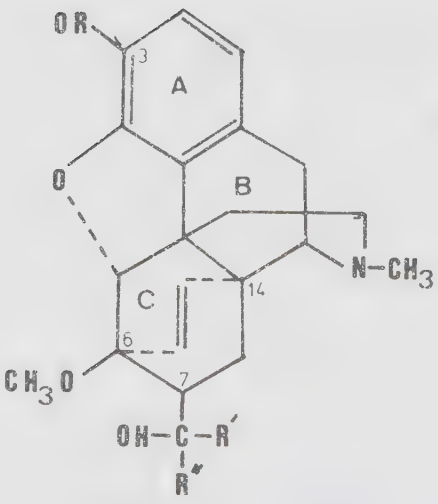
- aldéhyde : R = H
- cétone : R = CH3
  R = C6H5
- nitrile
- diester



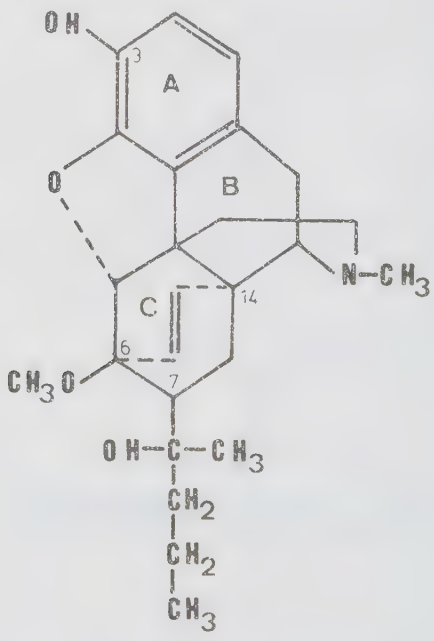
ont présenté une activité analgésique importante.

Malheureusement, les dérivés à fonction cétone parmi lesquels on trouvait l'activité analgésique la plus forte (M.70) se sont révélés assez toxiques, donc ayant un faible index thérapeutique. (2)

BENTLEY et HARDY réalisèrent alors sur la molécule de Thébaïne une O - déméthylation alcaline en C3 (réaction de Grignard) ; ils obtinrent ainsi la série des dérivés de l'Oripavine. Ils firent ensuite subir à l'Oripavine une addition de type Diels-Adler pour obtenir la molécule de 6.I4 endothénotétrahydrooripavine =



Structure générale des dérivés de la série M



6.I4 Endoethéno 7 α
(2 Hydroxy 2 Pentyl)
Tétrahydrooripavine.

Une activité analgésique maximale est obtenue quand R" est un radical alkylé possédant une chaine de 3 à 6 carbones : c'est le cas de M.99

III - Etude pharmacologique

Les méthodes d'investigation utilisées au laboratoire ont donné les résultats suivants par comparaison avec la Morphine :

I - Action de l'Etorphine sur le système nerveux central

Les paramètres étudiés sont :

- L'analgésie

Le degré d'analgésie atteint est apprécie par deux tests:

- le test de la source de chaleur appliquée sur la queue de la souris
- Le stimulus douloureux par pression de la queue chez le rat.

Voie d'administration	Morphine		Etorphine	
	souris	rat	souris	rat
intraveineuse	I	I	I50	2 000
sous-cutanée	I	I	850	I 700

- La catatonie et la dépression respiratoire

Elles sont appréciées à l'aide de la méthode de BOURA et FITZGERALD (4) = chez le rat, la catatonie et la dépression respiratoire obtenues par l'Etorphine sont très supérieures à celles provoquées par la Morphine.

Chez le chien, l'administration d'Etorphine à la dose de I µg/kg provoque une diminution de la fréquence respiratoire.

- Les réflexes conditionnés

Des rats sont conditionnés à éviter une décharge électrique survenant après un stimulus sonore.

L'Etorphine inhibe les réflexes conditionnés à une dose très proche de celle nécessaire à l'obtention de l'analgésie, alors que la Morphine exige une dose très supérieure.

- Les réflexes spinaux

On recherche le réflexe d'extension croisée chez le rat anesthésié à l'éther.

L'Etorphine se montre un puissant dépresseur des réflexes spinaux polysynaptiques.

- Le comportement

Chez la souris, par augmentation progressive de la dose d'Etorphine, on observe la progression suivante :

- Augmentation marquée de l'activité locomotrice ·
  Puis sédation.
  Puis analgésie.
  Puis tranquillisation.
- + Puis état d'aréflexie totale sans perte de conscience apparente.

2 - Action de l'Etorphine sur l'appareil cardio-vasculaire

Elle s'étudie chez le chien et les primates par cathétérisme des carotides ou des fémorales après anesthésie au "Nembutal"(N.D).

Chien anesthésié → | Bradycardie
| Hypotension

qui s'installent en I minute et durent plus d'I heure.

Chez les Equidés, on note des réactions cardio-vasculaires très violentes : Tachycardie et Hypertension.

3 - Autres effets

De même que la Morphine, l'Etorphine provoque une forte diminution de la motricité gastro-intestinale.

4 - Toxicité

Elle s'étudie en injectant par voie sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-veineuse des séries logarithmiques de doses et en calculant | .la DL50
| .l'index thérapeutique.

Ceci a permi de montrer que, relativement à son activité analgésique, l'Etorphine se montre bien moins toxique que la Morphine chez la souris.

5 - Conclusions

Quantitativement, l'Etorphine se montre beaucoup plus analgésique que la Morphine = I 000 à 8 000 fois plus par voie sous-cutanée.

Mais l'Etorphine exerce sur le système nerveux central une action dépressive beaucoup plus marquée que la Morphine.

L'Index thérapeutique de l'Etorphine est beaucoup plus élevé que celui de la Morphine.

Remarque :

L'Etorphine ne doit jamais être utilisée chez le chat, car comme la Morphine, elle provoque chez lui une excitation très marquée ("Folie Morphinique" des anciens auteurs).

IV - Mode d'action de l'Etorphine sur le système nerveux central

L'identité de structure qui existe entre la Morphine et l'Etorphine, ainsi que leur profil parmacologique très voisin, laissent penser que ces deux agents exercent leur action au niveau des mêmes sites récepteurs.

L'anesthésie générale est considérée comme une modification de l'activité électrique des neurones, la transmission synaptique étant également affectée.

Certains anesthésiques, comme les barbituriques, agissent en empêchant la dépolarisation normalement provoquée par les médiateurs chimiques : ce sont des agents antidépolarisants.

D'autres anesthésiques, comme l'éther, provoquent au contraire cette dépolarisation, empêchant ainsi les médiateurs chimiques naturels de jouer leur rôle.

La Morphine et les analgésiques narcotiques sont des agents dépolarisants qui semblent bloquer la transmission des stimuli douloureux au niveau des synapses cholinergiques des systèmes multineuronaux, et particulièrement dans la substance réticulée du tronc cérébral.

La Morphine agirait notamment en déprimant le système polysynaptique qui transmet la douleur de la réticulée vers les aires corticales après passage par le thalamus.

La Morphine et ses dérivés analgésiques agissent également au niveau du cortex : l'action de la Morphine chez l'homme est comparable à une lobectomie partielle.

On pense actuellement que l'Etorphine agirait au niveau des mêmes hypothétiques sites récepteurs de Beckett que la Morphine.

Mais pourquoi l'Etorphine a-t-elle un pouvoir analgésique IOOO à 8000 fois supérieur à celui de la Morphine ? Deux explications purement hypothétiques en ont été données :

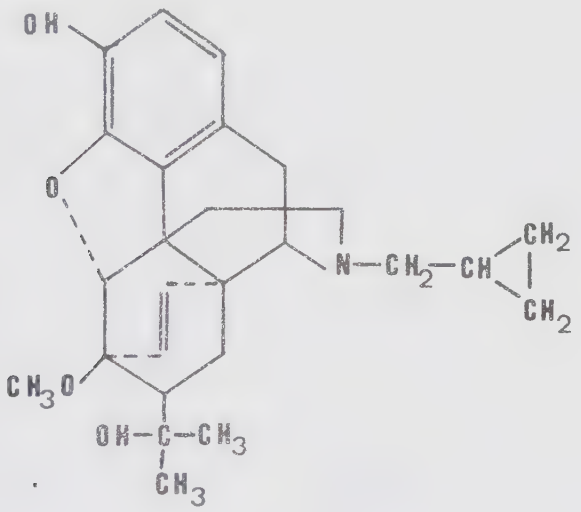
→ l'Etorphine étant beaucoup plus liposoluble que la Morphine, son absorption sélective au niveau du cerveau se ferait beaucoup plus rapidement (BOURA et FITZGERALD - I966). BLANE et DOBBS (I967) ont montré à l'aide de l'Etorphine tritiée que IO minutes après injection intraveineuse, la concentration d'Etorphine dans le système nerveux central était supérieure à la concentration d'Etorphine dans le sang.

→ BENTLEY et HARDY (2) (3) et LISTER (I5) pensent que l'Etorphine, ayant une structure beaucoup plus rigide que la Morphine, doit s'adapter aux sites récepteurs de façon beaucoup plus intime. Il en résulterait une forte augmentation d'activité.

CHAPITRE II

LA DIPRENORPHINE OU M. 50.50

La Diprénorphine a été synthétisée par BENTLEY et COLL; c'est la N. Cyclopropylméthyl. 7. (I hydroxy .I. méthyléthyl) . 6.I4. endo éthénotétrahydrooripavine.



Sa structure est donc très proche de celle de l'Etorphine. Mais ses propriétés pharmacologiques sont très différentes.

La Diprénorphine
- a une action très peu dépressive sur la respiration.
- ralentit le transit intestinal.
- a une action anti-tussive.

C'est un puissant antagoniste de la Morphine, dont l'action est comparable à celle de la Nalorphine. La Diprénorphine est cependant 35 fois plus puissante que la Nalorphine et sa durée d'action est 3 fois plus longue.

Une dose de 2,5 mg de Diprénorphine annule complétement les effets dûs à l'injection de I mg d'Etorphine.

Mode d'action

Il s'agit d'un antagonisme compétitif, très spécifique des 2 molécules utilisées. On y distingue 2 étapes essentielles :

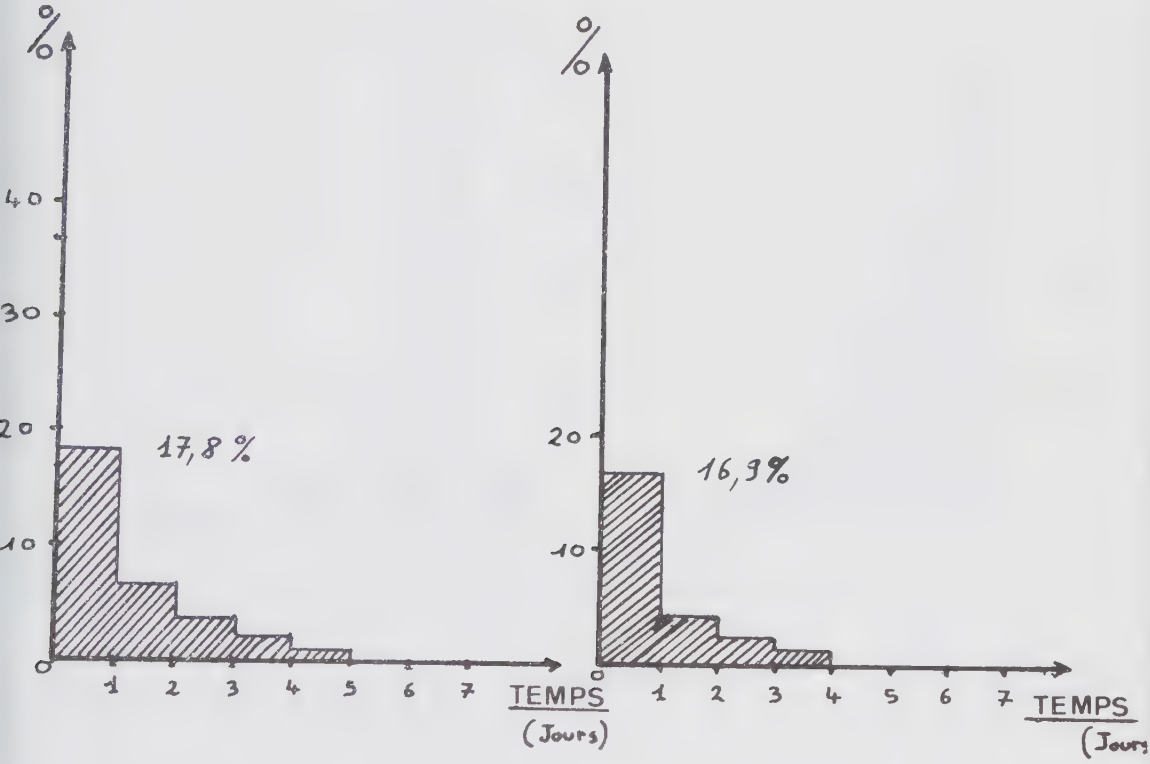
D'abord, déplacement de la molécule d'Etorphine du site récepteur de Beckett.

Ensuite, fixation de la molécule de Diprénorphine sur ce site récepteur, suivie d'une N.-déalkylation lente.

CHAPITRE III

ELIMINATION DU M.99 ET DU M.50.50 CHEZ LE CHEVAL

Des travaux récents (8) ont montré qu'après une injection intra-musculaire de 22,5 µg/kg d'Etorphine tritiée, la concentration sanguine atteint 7 à IO mµg/g.

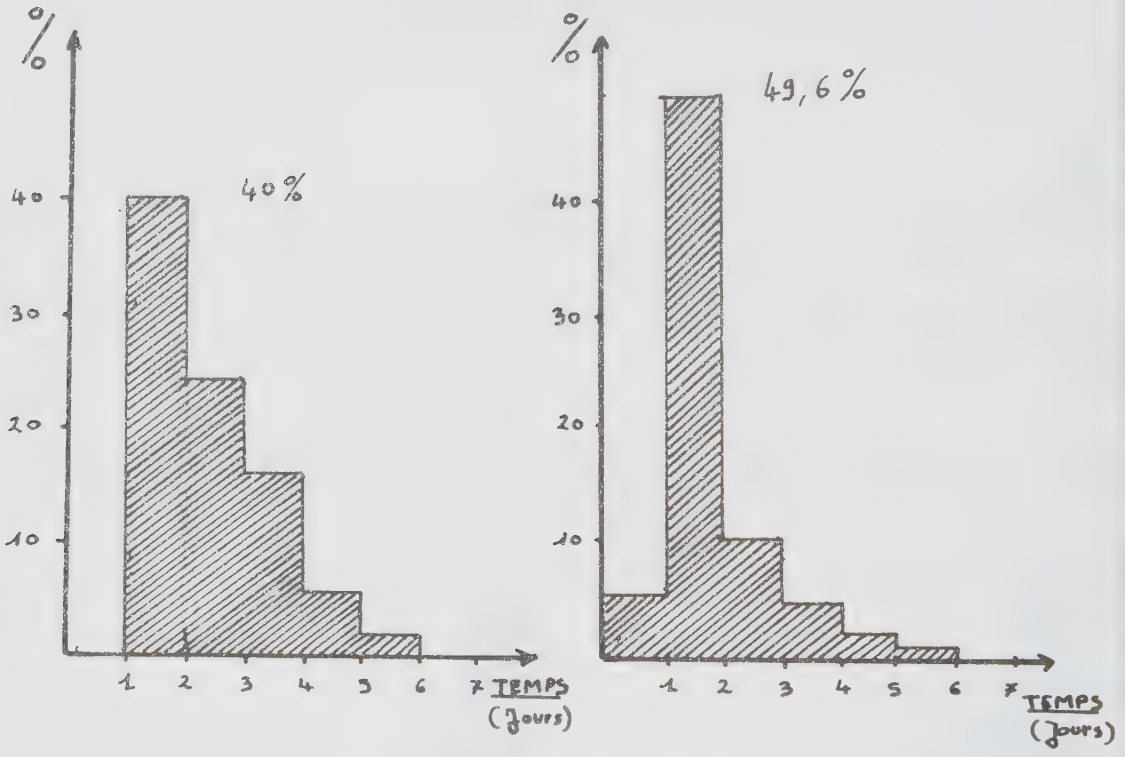


Sans injection de Diprénorphine

Avec injection de Diprénorphine

ELIMINATION DE L'ETORPHINE DANS LES URINES

Au bout de 48 heures, elle n'est plus que de 0,5 mμg/g. L'Etorphine est donc rapidement métabolisée chez le cheval. L'élimination de l'Etorphine se fait pat les fèces et par l'urine. Elle est légèrement différente selon que l'on a procédé ou non à l'injection de Diprénorphine.



Sans injection de Diprénorphine Avec injection de Diprénorph

ELIMINATION DE L'ETORPHINE DANS LES FECES

Quant à la Diprénorphine, sa dégradation s'effectue en en 2 heures environ, et son excrétion est très rapide sous forme de conjugué.

CHAPITRE IV

LE "LARGE ANIMAL IMMOBILON"

ET LE

"LARGE ANIMAL REVIVON"

I - Le "Large Animal Immobilon"

C'est une solution de couleur jaune présentée en flacon de IO,5 ml, ayant la composition suivante :

- Chlorhydrate d'Etorphine	:	2,45 mg/ml
- Maléate d'Acépromazine	:	IO mg/ml
- Chlorocrésol	:	I mg/ml
- Chlorure de sodium	:	QS pour assurer l'isotonie de la solution.

La dose recommandée est de 0,5 ml pour IOO kg de poids vif par la voie intraveineuse ; mais en raison de l'index thérapeutique élevé de l'Etorphine, elle peut-être augmentée sans danger. Par la voie intramusculaire, la dose préconisée est de I ml pour IOO kg de poids vif.

II - Le "Large Animal Revivon"

C'est le nom donnée à la solution antagoniste. C'est une solution de couleur bleue, présentée en flacon de IO,5 ml.

La composition de cette seconde solution a été calculée de façon à ce que le volume nécessaire d'antagoniste injectable par voie intraveineuse soit identique au volume de la solution immobilisante initialement injectée, et ceci quelle que soit la voie d'administration de cette dernière.

- Diprénorphine	:	3 mg/ml
- Chlorocrésol	:	I mg/ml
- Bleu de méthylène	:	I µg/ml
- Chlorure de sodium	:	QS pour assurer l'isotonie de la solution.

La dose normale est donc de 0,5 ml pour I00 kg de poids vif par la voie intraveineuse.

Les 2 flacons, munis de bouchons en caoutchouc multiperforables, sont présentés côte à côte dans le même coffret en polystyrène expansé.

DEUXIEME PARTIE

EXPERIMENTATIONS CHEZ LES EQUIDES

CHAPITRE I

LE PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Notre expérimentation a porté sur 3 chevaux : I jument, I hongre, I étalon et sur 2 mulets : I mulet et I mule.

Les injections de "Large Animal Immobilon" ont été faites par voie intraveineuse au niveau de la veine jugulaire, selon la posologie indiquée par le fabricant, sauf pour la mule "Caséine" qui, en raison de son caractère extrêmement ombrageux, ne nous a pas permis de réaliser une injection intraveineuse correcte de la solution immobilisante : en effet, la drogue a pénétré dans l'espace périveineux.

Nous avons toujours pratiqué l'injection intraveineuse d'un volume équivalent de "Large Animal Revivon" après chaque intervention.

Les expérimentations ont été effectuées en plein-air dans un petit parc où nous avions aménagé un lit de paille de 20 cm d'épaisseur et de 3 mètres de diamètre, recouvert d'une bâche, afin d'éviter les risques de blessure lors de la chute.

Au moment de l'injection intraveineuse d'"Immobilon", l'animal, pourvu d'un simple bridon d'abreuvoir, n'était tenu que par un seul homme placé à sa tête. Cet homme a pu facilement diriger la chute de l'animal à l'endroit voulu et sur le côté choisi.

Pour chaque expérimentation, nous avons établi un compte-rendu chronologique permettant de constater l'extraordinaire rapidité d'action des produits injectés.

Nous avons noté :

- le rythme cardiaque . au repos avant l'expérimentation.
  . en cours de neuroleptanalgésie, à plusieurs reprises.

  Le comptage en a été fait au stéthoscope.

- La fréquence respiratoire et l'amplitude des mouvements au repos et en cours de neuroleptanalgésie. (comptage au stéthoscope).

- Le déroulement de la chute.

- Le degré de résolution musculaire.

- Le degré d'analgésie atteint (réponse aux stimulialgogénes).

CHAPITRE II

COMPTES-RENDUS DES EXPERIMENTATIONS

I - Diana

Jument selle français.

Age : 4 ans.

Poids : 420 kg (poids vif estimé par plusieurs personnes compétentes).

Etat physiologique : bon.

Rythme cardiaque au repos : 40 pulsations par minute.

Rythme respiratoire au repos : 9 mouvements par minute.

Particularités de l'électrocardiogramme :

- Préfibrillation auriculaire.
- Bloc de branche au Ier degré.

T : Injection dans la veine jugulaire de 2 ml de "Large Animal Immobilon".

T + 40 s. : Chute au sol directement en décubitus latéral, après quelques signes d'inquiétude : redressement de la tête et mobilisation des oreilles.

Le début de la chute est marqué par le fléchissement des antérieurs.

de T + 40 s. à T + 6 mn 40 s. C'est le laps de temps choisi pour la durée de l'immobilisation. Au cours de ces 6 minutes, nous avons pu observer chez Diana les phénomènes suivants :

- de très forts tremblements musculaires intéressant toute l'avant main (tête, cou, poitrail et membres antérieurs).
- les membres antérieurs demeurent en extension, présentant d'importantes clonies ; leur fléchissement manuel est difficile.
- la sudation est discrète.
- les membres postérieurs demeurent fléchis et souples.
- il y a relaxation des mâchoires, et mobilisation manuelle facile de la mâchoire inférieure.
- les paupières demeurent ouvertes, provoquant un dessèchement de la cornée ; la pupille est en mydriase. Nous notons de légers mouvements de basculement du globe oculaire.
- Tachycardie : I38 pulsations par minute.
- respiration superficielle, et fréquence respiratoire diminuée à 5 mouvements par minute.
- Nous ne notons aucune réponse aux stimuli nociceptifs intenses mis en oeuvre : piqûre, pincement, écrasement en divers endroits de la peau.

T + 6 mn 40 s. Injection dans la veine jugulaire de 2 ml de "Large Animal Revivon".

T + 8 mn 38 s. Arrêt brusque des trémulations musculaires après une expiration forcée.

T + 8 mn 40 s. Relever spontané de Diana qui débute par le placer spontané de Diana en décubitus sternal.

Diana est aussitôt reconduite à son box.

Rq : 7 mois de surveillance n'ont permis de déceler aucune suite anormale.

II - AGUERREZAHAR

Hongre selle français.

Age : 7 ans.

Poids : 450 Kg (estimé).

Etat physiologique : bon.

Rythme cardiaque au repos : 4I pulsations par minute.

Particularités de l'électrocardiogramme : blocs de branche au I er degré.

T Injection de 2,5 ml de "Large Animal Immobilon" dans la veine jugulaire.

T + 30 s. Fléchissement de l'animal sur ses antérieurs et chute en décubitus sternal.

T + 33 s. Décubitus latéral.

de T + 33 s. à T + 7 mn 30 s. Pendant ce laps de temps choisi pour la durée de l'immobilisation, l'animal demeure en décubitus latéral.

Les phénomènes suivants sont alors observés :

- Les tremblements musculaires intéressant l'avant-main sont très faibles.

- Les antérieurs demeurent parfaitement souples et facilement mobilisables.

- Les postérieurs sont également souples et restent fléchis.

- La sudation est faible.

- Les paupières demeurent ouvertes, ce qui provoque un déssèchement de la cornée ; la pupille est en mydriase.

- La Tachycardie est importante : I26 pulsations par minute.

- La respiration est superficielle et la fréquence respiratoire est diminuée : 5 mouvements par minute.

L'ensemble du corps de l'animal présente cette fois une bonne myorelaxation, proche de celle obtenue à l'aide d'une anesthésie générale classique.

L'analgésie est excellente : aucune réponse aux stimuli nociceptifs n'est enregistrée, aussi puissants soient-ils, comme le pincement et l'écrasement au niveau des cartilages auriculaires.

T + 7 mn 30 s : Injection dans la veine jugulaire de 2,5 ml de "Large Animal Revivon".

T + 8 mn 30 s : Les faibles tremblements musculaires observés cessent totalement. On note une expiration forcée et la mise en extension des membres.

T + 9 mn I0 s : Relever spontané del'animal après passage en décubitus sternal.

Le cheval est alors reconduit immédiatement à son box.

Remarque : Il y a persistance de la chute du pénis pendant environ 2 heures.

7 mois de surveillance n'ont permis de déceler aucune suite anormale.

III - DAUPHIN

Mâle entier anglo-arabe

Age : 4 ans

Poids : 450 kg (estimé)

Etat physiologique : excellent.

Rythme cardiaque au repos : 44 pulsations par minute.

Rythme respiratoire au repos : 9 mouvements par minute.

Particularités de l'électrocardiogramme : R.A.S.

Intervention effectuée : Castration

T : Injection de 2,5 millilitres de "Large Animal Immobilon" dans la veine jugulaire (photo n° I)

T + 40 s L'animal fléchit sur ses antérieurs (photo n° 3), tombe en décubitus sternal (photo n° 4), puis se place immédiatement en décubitus latéral gauche (photo n° 5)

T + I mn Début de la castration par incision de la bourse droite. Une plate-longe tenue par un seul homme a été placée sur le postérieur droit de façon à dégager le lieu opératoire.

T + 5 mn Début de l'écrasement du cordon testiculaire droit à l'aide de la pince à castration. L'écrasement dure II minutes. Ce laps de temps, relativement long, correspond en fait au double du temps de saignement réalisé avant l'opération.

PHOTO N° 1

PHOTO N° 2

PHOTO N° 3

PHOTO N° 4

PHOTO N° 5

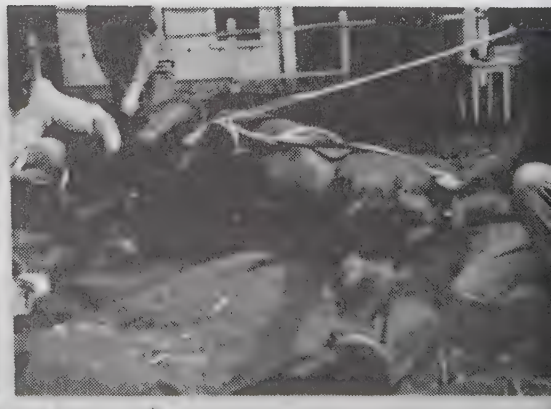


PHOTO N° 6

PHOTO N° 7

PHOTO N° 8

PHOTO N° 9

PHOTO N° 10

PHOTO N° 11

PHOTO N° 12

T + I6 mn Section du cordon droit.

T + I7 mn Incision de la bourse gauche et début de l'écrasement du cordon gauche.

T + 28 mn Section du cordon gauche.

Pendant toute la durée de la castration, aucune méthode de contention n'a été mise en oeuvre. Les plates-longes passées sur les membres postérieurs et tenues chacune par un seul homme ont simplement servi à dégager la zone d'intervention.

Les phénomènes suivants ont pu être observés et notés :

- Trémulations musculaires assez importantes, intéressant exclusivement les muscles de l'avant-main.

- Les antérieurs sont en extension (photo n° 6) mais leur fléchissement manuel est facile.

- Trismus au niveau du maxillaire inférieur.

- Sudation généralisée mais modérée.

- Tachycardie : I48 pulsations par minute.

- Respiration superficielle et ralentie : 6 mouvements par minute.

- Les paupières demeurent ouvertes et la pupille en mydriase.

Il a été indispensable de protéger les 2 yeux à l'aide compresses imbibées de sérum physiologique (photo n° 7) pour éviter à la fois le dessèchement de la cornée et une éventuelle brûlure de la rétine par les rayons solaires.

L'analgésie obtenue a été excellente pendant toute la durée de l'intervention, et le cheval n'a présenté aucune réaction à la douleur.

T + 33 mn Injection de 2,5 ml de "Large Animal Revivon" dans la veine jugulaire.

T + 33 mn 30 s : Expiration forcée et extension des membres (photo n° 8)

T + 34 mn 40 s : Début du relever spontané de Dauphin (photo n° 9)

Passage au décubitus sternal (photos n° IO et II). Dauphin est aussitôt reconduit à son box (photo n° I2) où il se met à manger. On peut noter sur cette photo la persistance de la chute du pénis.

Remarque : Les suites de la castration ont été rigoureusement normales sous couverture antibiotique de 5 jours.

IV - Ananas

Mulet .

Age : 7 ans.

Poids : 300 kg (estimé).

Etat physiologique : bon. Pas d'état pathologique antérieur connu.

Rythme cardiaque au repos : 45 pulsations par minute.

Rythme respiratoire au repos : II mouvements par minute.

2 interventions ont été conduites à un mois d'intervalle sur ce mulet.

a) Première Intervention

Ablation chirurgicale d'un schwanôme sur le côté droit du fourreau.

T : Injection de I,5 ml de "Large Animal Immobilon" dans la veine jugulaire.

T + I mn IO s : L'animal chute en décubitus sternal d'abord, puis latéral gauche immédiatement après sous l'impulsion donnée par l'homme placé à la tête.

T + 8 mn IO s : Début de l'ablation chirurgicale du schwanome.

de T + 8 mn IO s à T + 30 mn 40 s : Durée de l'intervention : dissection des tissus au ciseau de Mayo après incision cutanée en côte de melon au bistouri le long du fourreau. Hémostase. Suture cutanée au fil de soie.

Pendant ce laps de temps, nous avons pu noter :

- De très fortes trémulations musculaires intéressant exclusivement les muscles de l'avant-main, qui ont persisté pendant toute la durée de l'immobilisation.

- Les membres antérieurs demeurent en extension, présentant de légères clonies.Leur fléchissement manuel est difficile.

- Les membres postérieurs demeurent fléchis et souples.

- Les paupières restent ouvertes, la pupille en mydriase On note de légers mouvements de basculement du globe oculaire.

- La sudation est assez discrète.

- La mobilisation de la mâchoire inférieure est très aisée.

- Le rythme cardiaque n'a pu être précisé exactement par auscultation en raison des bruits musculaires intenses occasionnés par les fortes trémulations. Mais la prise du pouls a permis de déceler une importante Tachycardie = I57 pulsations par minute.

- La respiration est très superficielle.

T + 30 mn 40 s : L'intervention chirurgicale est terminée.

T + 32 mn 40 s : Injection intraveineuse de I,5 ml de "Large Animal Revivon". Nous avons eu quelques difficultés à faire gonfler la veine jugulaire en raison des fortes trémulations musculaires intéressant cette zone.

T + 33 mn IO s : Les trémulations musculaires cessent brutalement. On note quelques mouvements de pédalage et une expiration forcée.

T + 33 mn 3 s : Relever spontané de l'animal après passage en décubitus sternal. Ananas est reconduit à son box où il se met aussitôt à manger.

La relaxation du pénis persiste pendant 2 heures environ.

Remarque : L'analgésie obtenue a été excellente : nous n'avons noté aucune réponse à la douleur lors de l'intervention sur cette zone pourtant richement innervée. Aucun moyen de contention n'a été mis en oeuvre durant l'opération. Une antibiothérapie de couverture a été instaurée pendant 2 jours.

b) Deuxième intervention

Ablation chirurgicale d'une grosse verrue infectée à la pointe de l'épaule gauche.

T : Injection de I,5 ml de "Large Animal Immobilon" dans la veine jugulaire.

T + I mn 3 s : L'animal, dirigé par l'homme placé à sa tête, tombe en décubitus latéral droit après avoir fléchi sur ses antérieurs.

T + 2 mn 30 s : Incision cutanée en côte de melon d'environ 30 cm de longueur autour de la verrue.

Dissection au ciseau de Mayo - Hémostase.

Suture de lèvres cutanées au fil de soie.

Les trémulations musculaires au niveau de l'avant-main sont importantes, mais plus faibles que lors de la première intervention. Elles ne gênent cependant pas le chirurgien. Les autres phénomènes observés sont identiques à ceux décrits dans la première intervention.

T + 35 mn : La suture cutanée n'est pas terminée et l'animal présente des signes de récupérations spontanée : on note une très forte augmentation des trémulations musculaires qui gênent le chirurgien pour l'exécution de la suture. L'animal semble ressentir la piqûre de l'aiguille.

T + 38 mn : Injection de I ml de "Large Animal Immobilon" dans la veine jugulaire.

T + 40 mn : Les trémulations musculaires ont pratiquement disparu et l'analgésie redevient excellente. La quasi disparition des trémulations musculaires après l'injection d'une dose supplémentaire de "Large Animal Immobilon" nous amène à penser que les très fortes trémulations observées dans d'autres expérimentations sont peut-être la conséquence d'un sous-dosage individuel.

T + 47 mn : Fin de la suture.

T + 49 mn : Injection de 2,5 ml de "Large Animal Revivon" dans la veine jugulaire.

T + 49 mn 40 s : Expiration forcée et mise en extension des membres.

T + 49 mn 55 s : Relever spontané de l'animal après passage en décubitus sternal. Ananas est aussitôt reconduit à son box.

Il y a persistance de la relaxation du pénis pendant 2 heures environ.

Remarque : Analgésie excellente.

Une surveillance de 7 mois n'a permis de déceler aucune suite anormale.

V - Caséine

Mule extrêmement ombrageuse et d'un abord très difficile

Age : 5 ans

Poids : 300 kg (estimé)

Etat physiologique : bon

Rythme cardiaque au repos : 46 pulsations par minute.

Rythme respiratoire au repos : I2 mouvements par minute.

T : Injection de I,8 ml de "Large Animal Immobilon" dans le tissu périveineux au niveau de la veine jugulaire en raison de l'indocilité de l'animal.

T + 8 mn : La mule présente une phase d'excitation. On observe des trémulations de toute l'avant-main et une sudation très importante. Caséine semble très inquiété et présente des mouvements de défense lors de l'approche de l'opérateur en blouse blanche.

T + I5 mn : Injection intramusculaire de I,8 ml de "Large Animal Immobilon" au niveau de l'encolure.

T + I8 mn : L'animal fléchit plusieurs fois sur ses antérieurs mais se redresse toujours après chaque fléchissement.

T + I9 mn I5 s : Chute en décubitus sternal. Mais l'animal garde la tête dressée.

T + I9 mn 45 s : L'animal se place en décubitus latéral et repose sa tête sur le lit de paille.

T + 22 mn : Les trémulations musculaires ont disparu, sauf au niveau des lèvres.

L'ensemble du corps de l'animal présente alors une très bonne myorelaxation.

Pendant quelques minutes, le maréchal-ferrant procède au parage des sabots de la mule qui n'avait pu être effectué jusqu'alors en raison de son caractère très ombrageux. L'analgésie est excellente.

Rythme cardiaque : I29 pulsations par minute.

Respiration superficielle et ralentie : 4 mouvements par minute.

T + 28 mn : Injection de 3,6 ml de "Large Animal Revivon" dans la veine jugulaire.

T + 29 mn 20 s : Relever spontané de la mule qui est aussitôt reconduite à son box.

Remarque : Une surveillance de 7 mois n'a permis de constater aucune suite anormale.

CHAPITRE III

TABLEAUX RECAPITULATIFS ET DISCUSSION DES RESULTATS

Nous avons dans tous les cas choisi la voie intraveineuse pour l'administration des produits étudiés, car cette voie minimise les réactions somatiques et organovégétatives intempestives observées lors de l'administration de l'Etorphine par voie intramusculaire : sudation importante, tendance au pousser débuts de chute suivis de tentatives de redressement (exemple de Caséine).

Nous avons alors étudié séparément les traits essentiels de l'action de l'Etorphine et de la Diprénorphine.

I - La rapidité d'action de l'Etorphine

La chute de l'animal débute toujours par un fléchissement sur les antérieurs, immédiatement suivi du décubitus soit sternal d'abord, puis latéral, soit latéral d'emblée.

Sujet	Décubitus sternal	Décubitus latéral
DIANA		40 s
AGUERREZAHAR	30 s	33 s
DAUPHIN	40 s	42 s
ANANAS	70 s	73 s
		63 s

Ce tableau permet de constater que le cheval ayant reçu une injection intraveineuse de "Large Animal Immobilon" se place en décubitus latéral dans les 40 secondes qui suivent l'injection.

Par contre, le temps nécessaire à l'obtention du décubitus latéral chez le mulet semble nettement supérieur : 63 à 73 secondes.

Par voie intraveineuse, l'action de l'Etorphine sur le cortex et l'hippocampe est pratiquement instantanée. La raison en est certainement sa très grande liposolubilité [I8]

2 - Le degré d'analgésie atteint

Dans tous les cas, l'analgésie obtenue par l'Etorphine nous a paru excellente. Aucune réponse aux stimuli algogènes n'a été constatée lors des interventions chirurgicales ou des essais chimiques.

Selon RUCKEBUSH (mai I973), "La persistance de la synchronisation du tracé électroencéphalographique et celui de l'hippocampe lors de violentes stimulations somesthésiques (excitations mécaniques et électriques cutanéo-musculaires, injections de pentaméthyléne tétrazole) représente le meilleur critère que l'on possède de la non-intégration des messages douloureux lors de neuroleptanalgésie par l'Etorphine". (I9)

L'anesthésie générale aux barbituriques ne permet pas d'obtenir des tracés électroencéphalographiques aussi stables.

Ceci est en faveur d'une action analgésique parfaite produite par l'Etorphine, d'autant plus que pharmacologiquement l'Etorphine est un analgésique vrai [I8] .

3 - Les tremblements musculaires

Nos expérimentations nous ont permis de constater que : leur localisation est toujours la même (muscles de l'avant-main exclusivement), ils ont une intensité très variable selon les sujets.

DIANA	+ + + +
AGUERREZAHAR	+
DAUPHIN	+ +
ANANAS	+ + + +
CASEINE	+

L'origine de ces trémulations musculaires est jusqu'ici inconnue ; RUCKEBUSH (mai I973) en propose 2 explications :

- un effet nicotinique, excito-moteur ganglionnaire.

- une libération des voies pyramidales et extra-pyramidales avec exacerbation de l'activité des motoneurones α.

Mais ces tremblements musculaires, s'ils ont l'inconvénient d'empêcher une bonne résolution musculaire, ne sont en aucun cas un obstacle à la plupart des interventions.

JORDAN (I972) a pu obtenir une myoresolution satisfaisante à l'aide d'un myorelaxant : le gaiacolate de glycérol utilisé en perfusion intraveineuse lente pendant la neuroleptanalgésie.

L'exemple de la deuxième immobilisation d'Ananas où une dose supplémentaire d'Etorphine a fait pratiquement cesser les trémulations musculaires nous a fait penser qu'il pouvait y avoir dans certains cas un sous-dosage individuel.

La posologie de l'Etorphine ne serait donc pas toujours uniquement fonction du poids vif de l'animal : un facteur individuel entrerait également en jeu.

4 - La sudation

Nous avons toujours observé une sudation assez discrète. Cependant celle-ci, de type adrénergique chez le cheval, peut être aisément supprimée par un blocage adrénergique de type α à l'aide de la phentolamine (Régitine ND) utilisée par voie intraveineuse à la dose de 2,5 mg/kg.

5 - La Tachycardie

Elle a été constamment observée. Elle est toujours très importante : le rythme cardiaque normal est triplé ou quadruplé.

Sujet	Rythme cardiaque = pulsations par minute	
	Au repos	En cours d'immobilisation
DIANA	40	I38
AGUERREZAHAR	4I	I26
DAUPHIN	44	I48
ANANAS	45	I57
CASEINE	46	I29

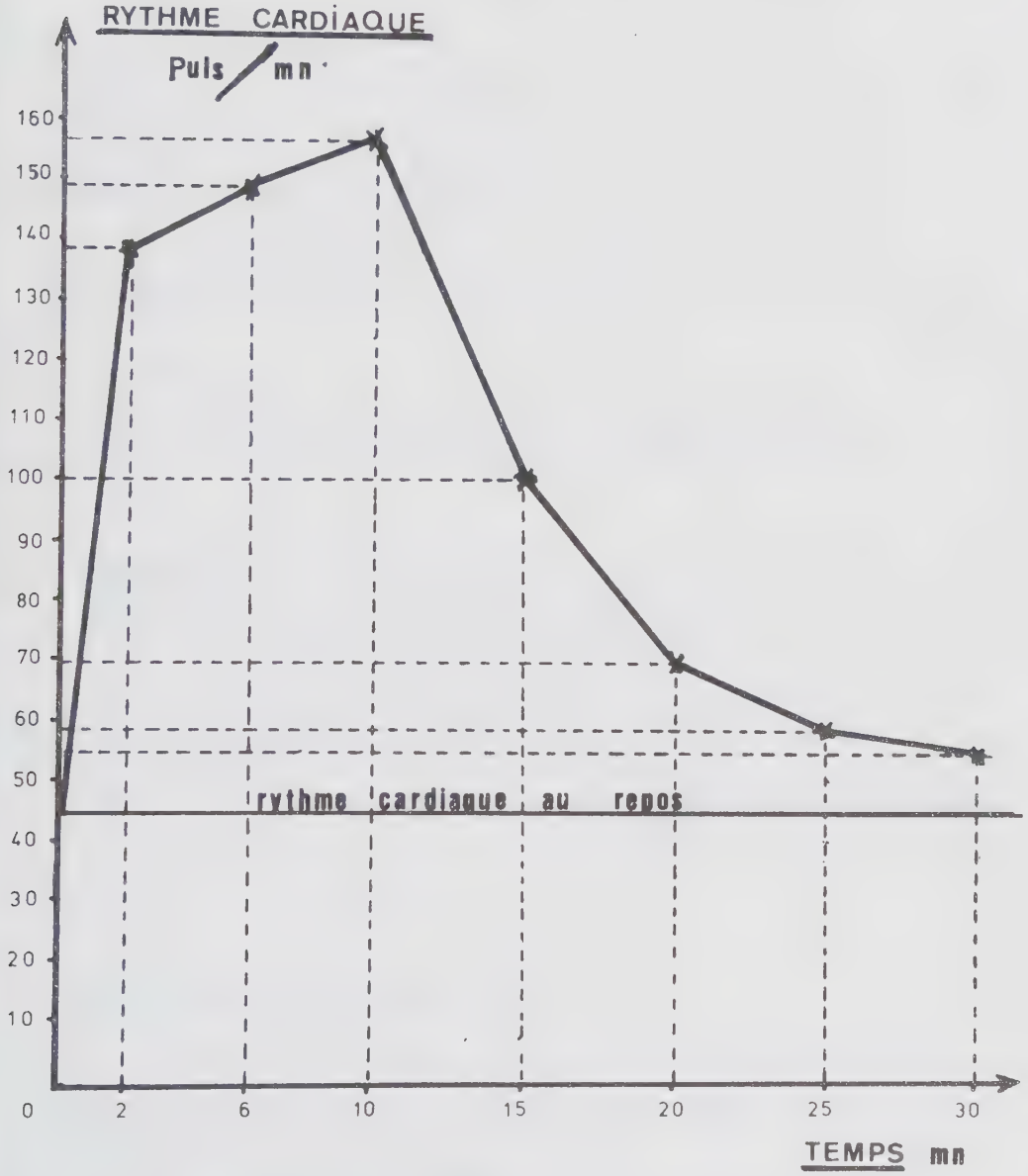
Cette Tachycardie s'accompagne d'une hypertension artérielle de II0 à 2I0 mmHg - [7].

Bien que paraissant très élevée, cette Tachycardie équivaut en fait à celle observée chez un cheval après 3 minutes de galop.

Si l'on fait une numération des pulsations cardiaques toutes les 5 minutes, on constate que la Tachycardie la plus intense s'observe environ I0 minutes après l'administration intraveineuse de l'Etorphine.

Le rythme cardiaque va en s'abaissant progressivement.

Nous avons réalisé ce comptage lors de la castration de Dauphin :



- DAUPHIN -

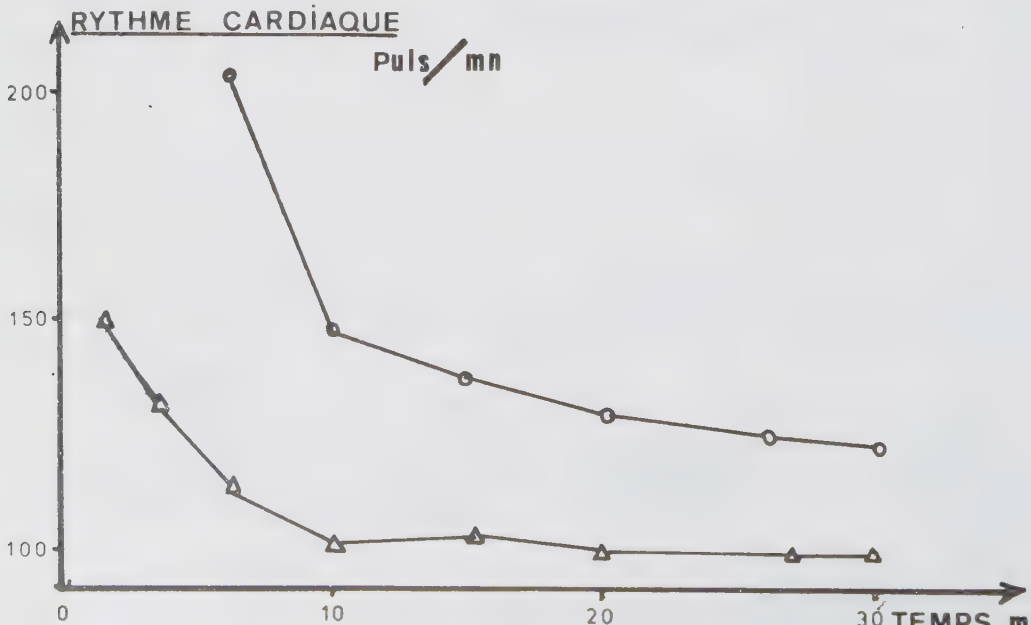
Selon RUCKEBUSH (mai I973), cette Tachycardie ne serait pas dûe à la substance Etorphine elle-même, mais dépendrait des 2 composantes suivantes :

- Une composante psychique : la sensation de perte d'équilibre perçue par le cheval avant et pendant sa chute. Ceci expliquerait que la Tachycardie observée lors d'administration intraveineuse de l'Etorphine soit plus faible que celle observée lors d'administration intramusculaire : en effet, lorsqu'on utilise la voie intramusculaire, la chute de l'animal demande 3 à 5 minutes pendant lesquelles des réactions somatiques et organavégétatives spectaculaires accompagnent les pertes d'équilibre et redressements successifs.

- Une composante physique : la position de décubitus pose à l'animal des problèmes hémodynamiques qu'il compense par une accélération cardiaque.

Cette Tachycardie peut être diminuée par un blocage adrénergique de type β à l'aide du Propanolol ("Inderal" ND) administré en injection intraveineuse à la dose de 0,I mg/kg I5 à 30 minutes avant l'administration d'Etorphine.

M. DANIEL et M. LING (I972) ont montré le rôle du Propanolol [7] :



o Etorphine seule administrée par voie intraveineuse.

Δ Etorphine administrée par voie intraveineuse après prémédication au Propanolol (0,1 mg/kg en I.V.)

Ce graphique montre que la prémédication au Propanolol diminue la Tachycardie mais ne la supprime pas totalement. Ceci laisse à penser que la Tachycardie observée serait en partie dûe à une décharge de Catécholamines provoquée par le mélange Etorphine - Acépromazine.

Cette Tachycardie constante chez tous les sujets implique cependant la nécessité d'un examen cardiaque avant chaque neuroleptanalgésie, notamment chez les animaux âgés ou fatigués.

Il est à noter toutefois que la jument Diana qui présentait à l'électrocardiogramme une préfibrillation auriculaire a très bien supporté cette épreuve.

6 - La dépression respiratoire

C'est une manifestation constante.

Le rythme respiratoire est nettement abaissé et les mouvements sont de faible amplitude. Cependant la ventilation pulmonaire demeure suffisante,et la cyanose des muqueuses, si elle est parfois observée, demeure toujours discrète.

D'autre part, nous n'avons jamais observé d'apnée prolongée.

7 - Les manifestations oculaires

Dans tous les cas, nous avons noté une mydriase importante . Les paupières demeurent ouvertes. On peut parfois observé de discrets mouvements de basculement du globe oculaire.

Il est indispensable de protéger les yeux pour 2 raisons :

- pour éviter les traumatismes physiques et le dessèchement de la cornée.

- pour éviter une éventuelle brûlure de la rétine par les rayons solaires pénétrant par la pupille en mydriase.

Nous préconisons la pose de compresses de gaze imbibées de sérum physiologique ou de pommade ophtalmique à l'oxyde jaune de mercure.

8 - La durée d'action de l'Etorphine

Nous avons pu noter qu'après 35 à 40 minutes, l'animal présente des signes de récupération spontanée s'accompagnant d'une diminution de l'analgésie. Mais il est alors possible de procéder à l'administration intraveineuse d'une seconde dose d'Etorphine, à condition toutefois d'ajuster la dose de Diprénorphine pour le relever.

9 - Le relever provoqué

Il s'obtient par administration intraveineuse d'un volume de "Large Animal Revivon" identique à celui de "Large Animal Immobilon utilisé pour l'immobilisation.

Sujet		Temps de relever
DIANA		2 mn
AGUERREZAHAR		I mn 40 s
DAUPHIN		I mn 40 s
ANANAS	I	I mn I8 s
	2	55 s
CASEINE		I mn 20 s

Le temps nécessaire au relever varie de I à 2 minutes, mais n'exède jamais 2 minutes.

Avant chaque relever, on note toujours :

- l'arrêt des tremblements musculaires et l'extension des membres,
- une expiration forcée,
- le passage en décubitus sternal.

Le relever se fait alors spontanément ; l'animal se met à marcher ; la marche est lente et le cheval garde la tête basse (photo n° I2) ; il est reconduit à son box où il se met fréquemment à manger.

Le coeur et le poumon reprennent leur rythme normal.

La sédation subséquente est très faible ; elle est dûe à l'Acépromazine qui entre dans la composition du "Large Animal Immobilon".

La persistance de la chute du pénis pendant 2 heures environ est également dûe à l'Acépromazine.

HARTHOORN (I972) émet l'hypothèse de la possibilité d'un recyclage entéro-hépatique de l'Etorphine provoquant une phase de profonde sédation dans l'heure qui suit le relever provoqué. Nous n'avons pas constaté une telle sédation lors de nos expérimentations.

CHAPITRE IV

LES INCIDENTS D'UTILISATION ET LEUR TRAITEMENT

I - Incidents d'immobilisation dûs aux effets morphinomimétiques de l'Etorphine :

Profonde dépression respiratoire et cyanose des muqueuses. Dans ce cas, l'Aminophénazole ("Daptazole" ND) est un excellent analeptique respiratoire qui combat la dépression morphinique chez les animaux immobilisés par l'Etorphine (A et G NICOLAS).

Une respiration assistée peut être également mise en oeuvre.

Les corticoïdes peuvent être également utilisés pour leurs propriétés anti-choc et pour leur pouvoir d'augmentation de la conduction auriculo-ventriculaire.

2 - Incidents d'immobilisation dûs à des maladies inapparentes :

- dûs à des maladies organiques graves, comme les cardiopathies avancées, les insuffisances hépatiques graves...
- dûs à un parasitisme gastro-intestinal intense.

Dans ce cas, une thérapeutique à base d'Aminophénazole et de corticoïdes doit être également instaurée en plus d'un traitement symptomatique.

3 - Incidents lors du relever

-·Retard :

On peut observer un retard du relever de l'animal lors d'injection périveineuse de la Diprénorphine, ou lors d'injection d'une dose insuffisante de Diprénorphine.

— Ataxie persistante :

Nous n'avons jamais observé d'ataxie persistante lors de nos expérimentations.

Mais HARTHOORN (I972) mentionne que le cheval peut présenter dans l'heure qui suit le relever une nouvelle phase de profonde sédation, il pense que l'un des 3 mécanismes suivants permet d'expliquer ce phénomène :

- une élimination trop rapide de la Diprénorphine.
- un recyclage entero-hépatique de l'Etorphine.
- une absorption différée de l'Etorphine à partir de son lieu d'injection.

Dans ce cas, une demi-dose supplémentaire de "Large Animal Revivon" peut être injectée par voie intraveineuse.

Remarque : Lors de l'utilisation d'une dose trop forte de "Large Animal Immobilon", on peut observer une ataxie persistante liée à l'Acépromazine présente à dose thérapeutique dans le mélange.

TROISIEME PARTIE

I - Déductions générales d'utilisation

- Les règles générales de l'asepsie doivent être respectées lors de l'injection des produits utisés. Il faut utiliser des seringues et des aiguilles propres, sèches et stériles. La peau doit être désinfectée.

- Les estimations visuelles du poids vif d'un animal varient considérablement selon les personnes. Mais étant donné que la marge de sécurité de l'Etorphine est grande en raison de son index thérapeutique, élevé, il est recommandé d'injecter une dose de "Large Animal Immobilon" un peu plus élevée que ne le prescrit l'estimation du poids.

- Une auscultation préalable du coeur et un bilan cardiaque succint sont indispensables, surtout chez les chevaux âgés ou fatigués.

- Une injection préalable de 0,I mg/kg de Propanolol par voie intraveineuse est conseillée afin d'éviter une Tachycardie trop importante.

- Il faut toujours s'assurer avant d'administrer la solution à base d'Etorphine que l'on dispose d'une dose suffisante de Diprénorphine pour en annuler les effets.

Il est conseillé de préparer d'abord la seringue contenant le "Large Animal Revivon", de façon à pouvoir l'injecter très rapidement au cas ou un incident se produirait en cours d'immobilisation.

- Il ne faut jamais immobiliser plus d'un animal à la fois : en effet, le déroulement de l'immobilisation demande une surveillance constante du sujet.

- Il faut prévoir un bon lit de paille recouvert éventuellement d'une bâche afin d'éviter les traumatismes que peut s'infliger l'animal lors de sa chute : en effet, cette chute est parfois rude (photo n° 4).

- En cours d'immobilisation, les paupières restent ouvertes et la pupille est en mydriase.

  Il est indispensalbe de protéger à la fois la cornée contre les traumatismes, et la rétine contre une éventuelle brûlure par les rayons solaires pénétrant dans la pupille en mydriase. Nous conseillons l'emploi de compresses de gaze imbibées de sérum physiologique, ainsi que l'application d'une pommade ophtalmique à l'oxyde jaune de mercure.

- La voie intraveineuse nous semble de beaucoup la plus intéressante pour l'administration des substances étudiées : en effet, cette voie permet de supprimer les phénomènes d'exitation déplaisants qui se manifestent lors d'injection intramusculaire ; en outre, elle ne provoque pas une aussi forte augmentation du rythme cardiaque.

- Lorsque des interventions douloureuses sont prévues, il est préférable d'attendre environ 5 minutes après la chute pour que l'analgésie soit excellente.

- Il faut toujours injecter un volume de "Large Animal Revivon" au moins identique à celui de "Large Animal Immobilon" utilisé, et ceci quelle que soit la voie d'administration.

Si la durée de l'immobilisation doit être prolongée au delà de 35 à 40 minutes, il est possible d'administrer une dose supplémentaire de "Large Animal Immobilon".

Dans ce cas il faudra également injecter pour le réveil une dose supplémentaire de "Large Animal Revivon".

- L'Etorphine étant détoxiquée au niveau du foie devra être employée avec précaution chez les sujets présentant une insuffisance hépatique.

- Le "Large Animal Immobilon" contient une dose thérapeutique d'Acépromazine. Les animaux ne doivent donc recevoir au préalable aucun traitement tranquillisant.

II - INTOXICATION DE L'HOMME PAR L'ETORPHINE

En raison de sa haute activité pharmacologique, l'Etorphine doit être manipulée avec le plus grand soin : des expérimentations, assez restreintes, ont montré que chez l'homme l'Etorphine était environ 200 fois plus puissante que la Morphine : 0,05 ml d'une solution à 4 % d'Etorphine peut provoquer la mort d'un homme en 5 à IO minutes (HARTHOORN I972).

I - Symptômes

L'intoxication de l'homme par l'Etorphine se manifeste par les symptômes suivants :

- Perte de conscience,
- Respiration lente et superficielle,
- Cyanose des muqueuses,
- Myosis,
- Le pouls devient faible,
- La pression artérielle s'effondre,
- On observe parfois des trémulations musculaires,
- La mort survient dans un coma profond dû à l'anoxie, la pupille étant alors en mydriase.

2 - Traitement

Lorsque des signes graves d'intoxication apparaissent, il faut :

- Pratiquer la respiration artificielle en cas d'apnée ou de respiration très faible.

- Pratiquer un massage externe en cas d'arrêt cardiaque ; administrer immédiatement un antidote :

• Nalorphine (Laboratoires CLIN-COMAR - BYLA) voie intraveineuse : I ml (soit IO mg),

• M285 si l'on ne dispose pas du précédent.

Mais le M285 est plus toxique chez l'homme.

Si l'on n'est pas certain que l'Etorphine a été absorbée ou si aucun symptôme d'intoxication n'est apparu dans les 3 à 4 minutes, il ne faut pas injecter l'antidote.

Par contre, si I5 minutes après l'injection de l'antidote aucune amélioration n'est apparue, il faut injecter une nouvelle dose d'antidote, et ceci jusqu'à concurent de 4 ml maximum.

Il faut noter que l'administration de l'antidote chez l'homme ne restaure pas la conscience ; elle stimule simplement la respiration.

3 - Précautions à prendre

Pour éviter le risque d'intoxication chez l'homme, il est recommandé de prendre les précautions suivantes :

- le port de gants en caoutchouc lors de la manipulation de l'Etorphine évite le risque d'absorption de ce produit par la peau ; en effet l'Etorphine peut être absorbée par la peau intacte.

- Il faut laver et rincer immédiatement après emploi les seringues et aiguilles ayant contenu de l'Etorphine. Si l'on emploi du matériel d'injection à usage unique, il faut prendre la précaution de le détruire après utilisation.

- Toute injection accidentelle ou souillure de la peau par l'Etorphine doit être traitée :

  • simple éclaboussure sur la peau : lavage abondant immédiat

  • Etorphine sur les muqueuses : rincer abondamment.

Dans tous les cas, le patient devra être maintenu en observation pendant 30 minutes.

La commission des experts de l'OMS chargés des substance donnant lieu à des phénomènes de dépendance a statué que l'Etorphine doit être considérée comme un produit producteur d'accoutumance du type morphinique, et doit être en conséquence inscrite au tableau I de la Convention Unique sur les Narcotiques de I96I.

Elle émet en outre l'opinion que l'Etorphine doit être inscrite au tableau IV de la Convention Unique, sur les Narcotique de I96I sous réserve que cela autorise son utilisation chez les animaux.

CONCLUSION

Les propriétés analgésiques remarquables de l'Etorphine, mises en évidence lors de son étude pharmacologique, se sont confirmées au cours de nos expérimentations. Nous pensons que cette nouvelle technique de neuroleptanalgésie réversible marque un progrès en anesthésiologie équine pour plusieurs raisons :

- Elle permet un coucher spontané très rapide de l'animal, sans phase d'excitation préalable,

- Elle permet de réduire le personnel de contention à un seul homme placé à la tête pour diriger la chute,

- Elle procure une analgésie excellente, permettant d'effectuer les interventions les plus douloureuses,

- Elle possède une grande marge de sécurité : l'index thérapeutique très élevé de l'Etorphine est garant de la sécurité de son emploi, malgré le très faible volume injectable nécessaire.

Cependant, cette méthode présente certains inconvénients parmi lesquels nous avons retenu :

- La myorelaxation souvent très incomplète et les trémulations musculaires intéressant les muscles de l'avant-main,

- La persistance de l'ouverture des paupières et la mydriase importante exigeant la protection des yeux,

- La Tachycardie et la dépression respiratoire constantes chez tous les sujets, et dont il faut tenir compte chez les animaux âgés, emphysémateux ou présentant une cardiopathie. Mais la possibilité d'une prémédication à l'aide du Propanolol permet de réduire considérablement ces inconvénients.

- La toxicité de l'Etorphine à l'égard de l'homme qui oblige l'utilisateur à prendre certaines précautions lors de sa manipulation.

A la suite de ces quelques expérimentations, il nous est possible de conclure que le "Large Animal Immobilon" constitue un excellent immobilisant chimique, dont l'effet peut être annulé spécifiquement et très rapidement à l'aide du "Large Animal Revivon". Ce couple antagoniste devrait apporter au vétérinaire praticien une solution élégante, pratique et économique en main d'oeuvre au problème du couchage des Equidés et de l'analgésie indispensable à la réalisation de nombreuses interventions chirurgicales.

++-+-+-+-+-+-++

Vu : Le Professeur de l'Ecole
Vétérinaire, rapporteur
A. CAZIEUX.

Vu : Le Directeur de l'Ecole
Vétérinaire
R. LAUTIE.

Le Directeur

Professeur R. LAUTIÉ

Vu : Le Président de la Thèse
Professeur MONTASTRUC.

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 4.6.1974
Le Président
de l'Université Paul-Sabatier
L. LARENG.

BIBLIOGRAPHIE

I - BENTLEY (K.W.) and HARDY (D.G.) = New potent analgésics in the Morphine series ; Proc. Chemic. Soc., I963,220.

2 - BENTLEY (K.W.) and HARDY (D.G.) = Novel analgésics molecular rearrangements in the Morphine-Thebaine group. I. Kétones derived from 6, I4 endo-éthéno-tétrahydrothébaine ; J. Amer. Chem. Soc., I967, 89, 3267.

3 - BENTLEY (K.W.) and HARDY (D.G.) = Novel analgésics and molecular re arrangements in the Morphine-Thébaine group IV : Acid catalised réarrangements of alcohols of the 6-I4 endo-éthèno-tétrahydrothébaïne séries ; J. Amer. Chemic. Soc, I967, 89, 3293.

4 - BLANE (G.F.), BOURA (A.L.A.), FITZGERALD (A.E.) and LISTER (R.E.) =

Actions of Etorphine hydrochloride (M 99) ; a potent Morphine-like agent ; Brit. J. Pharmacol., I967, 30, II- 22.

5 - BLANE (G.F.) and ROBBIE (D.S.) = Trials of Etorphine hydrochloride (M 99 Reckitt) in Carcinoma pain : preliminary report ; Brit. J. Pharmacol., I969, 39, (I), 252.

6 - CULLEN (C.S.) = The use of Immobilon ; Vet. Rec., I97I,87, 668 ; 669.

7 - DANIEL (M.) and LING (C.M.) = The effectof an Etorphine

Acepromazine mixture on the heart rate and blood pressure of the horse ; Vet. Rec., I972, 90, 336-339.

8 - DOBBS (H.E.) and LING (C.M.) = Radiotracer studies with Etorphine and Diprenorphine in farm animal - Rapport non publié - Reckitt and Colman I97I.

9 - GILBERT (J.N.T.) and SHARP (L.K.) = Extremely potent analgésics Oripavine derivatives ; Pharmaceuticals, I97I, 49-52.

IO - GRANGE (M.) = Immobilisation des mammifères sauvages et apports de l'Etorphine en neuroleptanalgésie vétérinaire ;

Th. Doct. Vet., Lyon, I972.

II - HARTHOORN (A.M.) and BLIGH (J.) = The use of a new Oripavine derivative with potent morphine-like activity for the restraint of hoofed wild animals ; Res. Vet. Sci, I965, 6, (3), 290-299.

I2 - HARTHOORN (A.M.) and PLAYER (I.C.) = The pharmacology and chemistry of the M. series of compounds ; Proc. IX Internat symp. on di seases of Zoo animals, I967, June, I35- I39, PRAGUE.

I3 - JENKINS (J.T.), CROOKS (J.L.), CHARLESWORTH (C.), BLANE (G.F.) and LING (C.M.) = The use of Etorphine-Acepromazine.
(Analgesic-tranquiliser) mixtures in horses ; Vet. Rec, I972, 90, 207-2IO.

I4 - LING (C.M.) = The use of Immobilon in pigs ; Vet. Rec., I97I, 89, 224.

I5 - LISTER (R.E.) = Structure-activity requirements in some novel thébaïne-derived analgésics ; J. Pharm. Pharmacol., I964, I8, 364-382.

I6 - MITCHELL (R.J.) = The use of Immobilon ; Vet. Rec., I970, 87, 637.

I7 - PIENAAR (U. de V.) and NIEKERK (J.W. Van) = Neuroleptic narcosis of large wild herbivores in South African National Parks with the new potent Morphine analogues M-99 and M-I83 ; J.S. Afr. Vet. Med. Assn., I966, 37, (3), 277-29I.

I8 - RECKITT and COLMAN Pharmaceutical Division - HULL (England) "A revolutionary technique : reversible immobilisation and analgésia : Immobilon - Revivon", Brochure Reckitt and Colman.

I9 - RUCKEBUSH (Y.) Professeur de Physiologie - Pharmacodynamie à l'Ecole Vétérinaire de TOULOUSE, Expert pharmacologue - toxicologue (A.M du I6 Juillet I97I, J.O du I8 Août I97I) : Rapport d'expertise pharmacologique Immobilon - Revivon ; I5 Mai I973.

20 - SCHLARMANN (B.), GÜRLITZ (B.D.), WINTZER (M.J.) and FREY (H.H.) = Chimical pharmacology of an Etorphine - Acépromazine preparation : experiment in dogs and horses ; Am. J. Vet. Res., I973, 34, (3), 4II- 4I5.

2I - SHIRES (R.M.) and LEACH (T.M.) = The use of Immobilon ; Vet. Rec., I97I, 89, (6), I76.

22 - STOCHMAN (M.J.R.) = The use of Immobilon ; Vet. Rec., I970, 87,5I8, 5I9.

23 - WALLACH (J.D.) = Etorphine (M-99), a new analgesic immobilizing agent and its antagonists ; Veterinary Medecine, I969, 64, (I), 53-58.

24 - WHITELEY (H.) = The use of Immobilon ; Vet. Rec. I970, 87, 637.

25 - WHITELEY (H.) = The use of Immobilon ; Vet. Rec. I970, 87, 8II-8I2.

TABLE DES MATIERES

AVANT PROPOS 15

INTRODUCTION 17

PLAN 19

PREMIERE PARTIE : Etude du Couple "Immobilon- Revivon"...21

CHAPITRE I : L'Etorphine ou M 99 23

Propriétés physiques 24

Etude chimique 25

Etude pharmacologique 27

Mode d'action de l'Etorphine sur le système nerveux central 30

CHAPITRE II : La Diprénorphine, ou M 5050 33

CHAPITRE III : Elimination du M 99 et du M 5050 chez le cheval 35

CHAPITRE IV : Le "Large Animal Immobilon" 37

Le "Large Animal Revivon".....37

DEUXIEME PARTIE : Expérimentations chez les Equidés 39

CHAPITRE I : Le protocole expérimental 41

CHAPITRE II : Comptes-rendus des expérimentations ..43

Diana 43
Aguerrezahar 45
Dauphin 47
Ananas 50
Caseine 54

CHAPITRE III : Tableaux récapitulatifs et discussion des résultats 57

CHAPITRE IV : Les incidents d'utilisation et leur traitement 67

TROISIEME PARTIE 69

I : Déductions générales d'utilisation .71
II : Intoxication de l'homme par l'Etorphine 73

CONCLUSION 75

BIBLIOGRAPHIE 78